

薬物性 / 二次性高尿酸血症

Drug-induced / secondary hyperuricemia

Key Words :

サリチル酸、アスピリン、腫瘍融解症候群、  
ラスブリケース、抗結核薬、免疫抑制薬

福井大学 内科学 ( 1 )

山内高弘 ( 講師 )、上田孝典 ( 教授、医学部長 )

First Department of Internal Medicine,  
University of Fukui

Takahiro Yamauchi, Takanori Ueda

## S U M M A R Y

薬物性 / 二次性高尿酸血症は全痛風の約 5 % を占める。原発性同様、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型に分ける。基礎疾患の治療や原因薬剤の減量、中止が最重要である。治療が必要な場合、尿酸生成抑制薬アロプリノール、尿酸排泄促進薬ベンズブロマロンを中心に使い分ける。

## I . 二 次 性 痛 風 ・ 高 尿 酸 血 症

基 礎 疾 患 、 薬 物 投 与 な ど 明 ら か な 原 因 が 見 出  
さ れ る 二 次 性 痛 風 は 全 痛 風 症 例 の 約 5 % を 占  
め る 。 十 分 な 問 診 、 身 体 的 所 見 、 一 般 検 査 所  
見 に よ り そ れ ら を 見 落 と さ な い 努 力 を 心 が け  
る 必 要 が あ る 。 薬 物 性 / 二 次 性 に お い て も 原 発  
性 と 同 様 に 尿 酸 産 生 過 剰 型 、 尿 酸 排 泄 低 下 型 、  
混 合 型 に 大 別 さ れ 、 い ず れ に お い て も 痛 風 発  
作 、 腎 臓 を 中 心 と す る 臓 器 障 害 の 予 防 を 治 療  
の 目 的 と す る <sup>1)</sup>。

### I I . 尿 酸 産 生 過 剰 型 薬 物 性 / 二 次 性 高 尿 酸 血 症

#### 1 . 基 礎 疾 患 と 原 因 薬 物

尿 酸 産 生 過 剰 型 二 次 性 高 尿 酸 血 症 を 生 じ る 主  
要 な 原 因 を 表 1 に 示 す <sup>1)</sup>。

#### 2 . 薬 物 性 高 尿 酸 血 症

##### 1) テ オ フ ィ リ ン

テ オ フ ィ リ ン は 尿 酸 を 含 む プ リ ン 塩 基 体 の 血  
中 濃 度 を 上 昇 さ せ る 。 こ れ は 薬 剤 そ の も の が

尿酸に代謝されたり、腎臓からのプリン体の排泄を阻害することによるのではない。テオフィリンはプリン体の異化を誘発することによりその最終代謝産物として血中尿酸値が上昇すると考えられている<sup>2、3</sup>）。

## 2) 抗悪性腫瘍薬

薬剤そのものが尿酸値を上昇させるのではない。抗悪性腫瘍薬により腫瘍細胞が破壊されることで、細胞からの逸脱物質であり尿酸前駆物質である核酸が大量に負荷されるため血中尿酸値が上昇する<sup>1、4</sup>）。

## 3. 治療

### 1) 基礎疾患の治療と原因薬剤の除去

基礎疾患の治療や原因薬剤の減量、中止が最も重要である。しかしながら、基礎疾患の性質や投薬の必要性から、原因の軽減、改善に限界があることも多い。

### 2) 薬物治療

基礎疾患の治療や原因薬剤の減量、中止が困難な場合や、尿酸の増加が著しい場合には、

治療薬として尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが第一に選択される<sup>1)</sup>。アロプリノールはプリン代謝の最終段階であるキサンチンオキシダーゼを拮抗阻害することで尿酸生成を抑制する。血清尿酸値  $6.0 \text{ mg/dL}$  以下を目標とする。基礎疾患の病態の消長に応じて、アロプリノールの投与量など治療内容を調整する。特に基礎疾患の改善後も漫然とアロプリノールを継続せぬよう注意する。本剤はオキシプリンノールに酸化されこれもキサンチンオキシダーゼを阻害するが腎から排泄されかつ血中での半減期が長い（18～30時間）ため腎障害時には蓄積し時に致死的な中毒症状を発症する。よって腎機能の程度に応じて投与量を調節する。アロプリノールはまた多彩な薬物相互作用を有し、特に抗腫瘍薬 6-メルカプトプリン（1/3 程度に減量）やシクロホスファミド（注意して使用）との併用による骨髄抑制の増強や、ペントスタチンとの併用による重症血管炎に注意する。尿量・尿 pH の

管理も重要で、水分摂取を積極的に行ない一日尿量を2,000 mL以上、尿アルカリ化剤により尿pH6台を確保することを目標とする。特に血清尿酸値がコントロールできるまでは、原発性の痛風・高尿酸血症に準じ十分に加療する。

#### 4. 急性尿酸性腎症、腫瘍融解症候群

主に白血病・リンパ腫の急性期の未治療時や治療開始時におこる急性腎不全である。急速かつ大量の腫瘍細胞の崩壊により著増した血中・尿中尿酸のための腎尿細管や集合管の閉塞が生じることによる。重要な点として、最終的な予後は基礎疾患への治療の効果によるが、本腎症自体は迅速かつ適切な治療により大部分が回復可能である。水分負荷とフロセミドの併用により、尿量を100 mL/時以上に保ち、炭酸水素ナトリウム（重曹）により、場合によってはアセタゾラミドを併用して、尿pHを6.0以上に保ち尿酸の溶解を促す。アロプリノールも併用し尿酸の産生を抑制する。

上記加療に反応不良の際には人工透析も併用して積極的に加療する<sup>1、4)</sup>。最近、医薬品化されたウリカーゼ（ラスブリケース）は不溶性の尿酸をより水溶性のアラントインに変換させる（尿酸 +  $O_2 + H_2O \rightarrow$  アラントイン +  $H_2O_2 + CO_2$ ）。アラントインは腎臓から容易に排出されるため、過剰の尿酸による重篤な腎障害を免れることができる。またアロプリノールと異なりすでに体内に生成された尿酸を標的とすることから効果の発現は極めて速やかである<sup>5)</sup>。まもなく、日本でも市販が予定されている。腫瘍融解症候群は上記の劇症型として造血器腫瘍を中心とした悪性疾患の発症時あるいは治療開始期に、一度に大量の腫瘍細胞が崩壊して起こる。化学療法に感受性の高い腫瘍において生じやすい。本病態に際しては急性尿酸性腎症に加え、高カリウム血症、高リン酸血症、低カルシウム血症などの代謝異常を生じ、腎不全さらには死に至る場合もある。血清尿酸値だけにとらわれず全身

管理に努める<sup>5)</sup>。緊急に対処すべき症候群である。なお、米国臨床腫瘍学会では2008年に世界で初めての腫瘍融解症候群に関するガイドラインが作成された<sup>6)</sup>。尿酸、カリウム、リン、カルシウムの検査値と腎障害（クレアチニン値）、不整脈、痙攣の臨床症状の発現から定義されリスク別に治療方針が示されている。中等症にはアロプリノール、重症にはラスブリケースが推奨されている。

## I I I . 尿酸排泄低下型薬物性/二次性高尿酸血症

### 1. 基礎疾患と原因薬物

尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症を生じる主要な原因を表2に示す<sup>7)</sup>。

### 2. 薬物

#### 1) 利尿薬

ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬は近位尿細管での尿酸分泌を抑制することにより血清尿酸値を上昇させる。また利尿薬の長期投



与により細胞外液量の減少、糸球体ろ過率の低下を生じ、その結果尿酸再吸収が亢進することとも考えられている。尿酸上昇作用は薬物の低用量から生じ、濃度依存的である。また投与早期から出現する<sup>8)</sup>。

## 2) サリチル酸

サリチル酸は少量（1－2 g）では尿酸値を上昇させ、大量投与（3 g 以上）では尿酸値を低下させる<sup>9)</sup>。前者は腎尿細管における尿酸分泌抑制と糸球体ろ過率の低下のためと考えられている。また極少量（100 mg）でも尿酸排泄を低下させることが報告されている<sup>10)</sup>。

## 3) ピラジナミド

抗結核薬ピラジナマイドは尿酸排泄に重要な有機アニオン輸送体である urate transporter (URAT)1 における尿酸輸送の交換基質となり尿酸の再吸収を促進させると考えられている。高尿酸血症は本薬を投与された結核患者の約4割に発症し投与約2週間以内の早期に発現するが、薬剤中止にて比較的

速やかに回復する<sup>11-13)</sup>。

#### 4) エタンブトール

本薬はピラジナミイド同様抗結核薬である。腎尿細管での尿酸再吸収を促進することによるとされるが、詳細は不明である。

#### 5) シクロスポリン

再生不良性貧血や骨髄移植・腎移植後に使用される免疫抑制薬である。本薬は腎糸球体ろ過率(GFR)を低下させることで尿酸値を上昇させると考えられる<sup>14)</sup>。本薬を投与された患者の30-84%に高尿酸血症が生じ、4-24%に痛風発作が発症すると報告されている<sup>15)</sup>。なお薬剤中止によりGFRが改善すれば尿酸値も低下する<sup>15)</sup>。

#### 6) タクロリムス

シクロスポリン同様免疫抑制薬である。その尿酸上昇作用はシクロスポリンにほぼ匹敵する。よってシクロスポリンによる免疫抑制療法中の尿酸上昇に対してタクロリムスへの変更は効を奏さない<sup>16)</sup>。

### 3. 腎不全に伴う二次性高尿酸血症

腎機能低下に伴い排泄低下型の二次性高尿酸血症が高率に出現する。これは尿酸クリアランスの低下により高尿酸血症が生ずると考えられている<sup>7)</sup>。腎不全患者での痛風関節炎の発症頻度は低いとされる。

### 4. 治療

#### a. 基礎疾患の治療と原因薬剤の除去

尿酸排泄低下型においても基礎疾患の治療や使用薬剤の減量・中止が優先される。

#### b. 薬剤

治療として、尿酸排泄促進薬のベンズブロマロン、プロベネシド、ブコロムを用いる。プロベネシドは薬剤相互作用が多く、日常臨床ではベンズブロマロンを用いることが多い。ベンズブロマロンは腎尿細管での分泌後再吸収を抑制することで尿酸排泄を促進し、その効果は尿酸排泄促進薬の中で最も強い。しかし本剤は腎機能が低下する（クレアチニンクリアランス 30 ml/分以下または血清クレア

チニン値 2.0 mg/dl 以上) とその作用は減弱するため腎機能中等度以上障害時の高尿酸血症では尿酸生成抑制薬のアロプリノールを使用する。また尿路結石を合併している例においてもベンズブロマロンの使用は制限される。なおベンズブロマロンによる劇症肝炎の発症が報告されており、その発症頻度は低いものの、肝炎患者への投与を控えることや肝機能の定期的検査などに注意する<sup>1, 7)</sup>。

## I V . 混合型二次性高尿酸血症

### 1. 基礎疾患と原因薬物

混合型二次性高尿酸血症を生じる主要な原因を表 3 に示す<sup>1, 7)</sup>。

### 2. アルコール摂取

飲酒家に高尿酸血症が発症することが多く、また飲酒が痛風発作を誘発することは臨床的によく遭遇する。アルコールによりアデニンヌクレオチドの分解が亢進すること、尿酸排泄が低下すること、アルコールに含まれるプ

リン体の過剰負荷によるとされる。

### 3. 治療

混合型においても基礎疾患のコントロールを優先する。尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型両者の特徴に配慮しつつ、尿酸生成抑制薬のアロプリノールと尿酸排泄促進薬のベンズブロマロンの併用療法を行う<sup>17)</sup>。

## 文 献

- 1 ) 上 田 孝 典 、 尿 酸 産 生 過 剰 型 二 次 性 高 尿 酸  
血 症 . 高 尿 酸 血 症 ・ 痛 風 の 治 療 ガ イ ド ラ  
イ ン . 痛 風 と 核 酸 代 謝 . 26 ( S u p p l  
1 ) : 6 1 - 6 2 , 2 0 0 2
- 2 ) 浜 田 紀 宏 、 久 留 一 郎 、 重 政 千 秋 、 物 質 誘  
発 性 高 尿 酸 血 症 、 日 本 臨 床 、 61 ( S u p p l  
1 ) : 3 3 3 - 3 3 7 、 2 0 0 3
- 3 ) Y a m a m o t o T , M o r i w a k i Y , S u d a M ,  
T a k a h a s h i S , e t a l .  
T h e o p h y l l i n e - i n d u c e d i n c r e a s e i n  
p l a s m a u r i c a c i d - - p u r i n e c a t a b o l i s m  
i n c r e a s e d b y t h e o p h y l l i n e . I n t J C l i n  
P h a r m a c o l T h e r T o x i c o l . 2 9 : 2 5 7 - 2 6 1 ,  
1 9 9 1
- 4 ) 稲 井 邦 博 、 津 谷 寛 、 上 田 孝 典 : 造 血 器  
疾 患 に お け る 高 尿 酸 血 症 の 病 態 . 痛 風  
と 核 酸 代 謝 . 2 3 、 1 8 2 - 1 8 6 、 1 9 9 9 .
- 5 ) T i u R V , M o u n t a n t o n a k i s S E , D u n b a r A J ,  
S c h r e i b e r M J J r . T u m o r l y s i s s y n d r o m e .

- Smin Thromb Hemost. 33:397-407,  
2007.
- 6 ) Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes  
A, Cairo MS. Guidelines for the  
management of pediatric and adult  
tumor lysis syndrome: an  
evidence-based review. J Clin  
Oncol. 26:2767-2778, 2008.
- 7 ) 大野 岩 男 : 尿酸排泄低下型二次性高尿酸  
血症 . 高尿酸血症・痛風の治療ガイド  
ライン . 痛風と核酸代謝 . 26 (Suppl 1),  
64 - 66、2002.
- 8 ) Ariel J. Reyes<sup>1</sup>. Cardiovascular Drugs  
and Serum Uric Acid. Cardiovasc Drugs  
Ther. 17:397-414, 2003
- 9 ) Yu TF, Gutman AB. Study of the  
paradoxical effect of salicylate in  
low, intermediate and high dosage on  
the renal mechanisms of excretion o  
furate in man. J Clin Invest

38:1298-1313, 1959

- 10) Caspi D, Lubart E, Graff E, Habot B, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 43:103-108, 2000
- 11) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417:447-452, 2002
- 12) 榎本 篤：尿酸のトランスポーター、高尿酸血症と痛風 13:10-17, 2005
- 13) Steele MA, Des Prez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 94:845-850, 1988
- 14) Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Hyperuricaemia in cyclosporin-treated patients: GFR-related effect. *Nephrol Dial*



Transplant 11:153-158, 1996

15) Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, et al. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. Nephrol Dial Transplant 22:880-885, 2007

16) Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. Transplant Proc 37:3119-3120, 2005

17) 上田孝典：混合型二次性高尿酸血症．  
高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン．  
痛風と核酸代謝．26（Suppl 1），63、  
2002．

## 表1 尿酸生成過剰型薬物性/二次性高尿酸血症

---

### 疾患または薬剤

---

#### 1. 遺伝性代謝性疾患

- 1) レッシュ-ナイハン症候群
- 2) 5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ亢進症
- 3) 先天性筋原性高尿酸血症

#### 2. 細胞増殖の亢進

- 1) 悪性腫瘍（急性白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌など）
- 2) 非腫瘍性疾患 尋常性乾癬

#### 3. 組織破壊の亢進

- 1) 急性腫瘍融解症候群
- 2) 溶血性貧血
- 3) 横紋筋融解症

#### 4. 外因性

- 1) 高プリン食

#### 5. 薬剤性

抗腫瘍薬

ミゾリビン

テオフィリン

---

表2 尿酸排泄低下型薬物性/二次性高尿酸血症

---

疾患または薬剤

---

1. 腎疾患

- 1) 慢性腎疾患
- 2) 多発性嚢胞腎
- 3) 鉛中毒
- 4) ダウン症候群
- 5) 家族性若年性痛風腎症

2. 代謝、内分泌性

- 1) 高乳酸血症
- 2) 脱水
- 3) 甲状腺機能低下症

3. 薬剤性

利尿薬

フロセミド

サイアザイド

少量のサリチル酸、

ピラジナミド

エタンブトール

サイクロスポリン

---

表3 混合型薬物性/二次性高尿酸血症

疾患または薬剤
糖源病I型
肥満
妊娠中毒症
飲酒
運動負荷
ニコチン酸、ニコチン酸アミド